

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующего кафедрой факультетской терапии лечебного факультета Кисляк Оксаны Андреевны на диссертацию Батюкиной Светланы Владимировны «Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.18. – Внутренние болезни.

Актуальность темы диссертации

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является предметом тщательного изучения в связи с высокой распространенностью, которая в последние годы заметно увеличивается, в том числе в связи с повышением доли пациентов пожилого и старческого возраста в структуре населения, а также в связи с тем, что при ФП возрастает риск смерти от разных причин и риск развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в первую очередь мозгового инсульта.

Возникновение ФП неклапанной этиологии во многих случаях связано с наличием и длительным существованием таких заболеваний как гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). В то же время при этих заболеваниях почти закономерно возникает и хроническая болезнь почек разных стадий (ХБП), что приводит к выявлению пациентов с ФП в сочетании с ХБП в большом проценте случаев. Сочетание таких заболеваний как ФП и ХБП становится все более распространенной коморбидной патологией во всем мире.

Успехи последних лет в профилактике развития ССО и, прежде всего, мозгового инсульта, обусловлены появлением новых высокоэффективных прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), таких как дабигатран, ривароксабан и апиксабан. В то же время нельзя забывать, что при их применении необходимо поддерживать оптимальное соотношение «польза-

риск» из-за возможного возникновения геморрагических осложнений, что зачастую связано с сочетанием ФП с ХБП. Данное сочетание, в особенности, у пациентов пожилого возраста, ассоциировано с повышением риска как тромбоемболических событий, так и геморрагических осложнений при назначении прямых оральных антикоагулянтов. Поэтому проблема безопасности антикоагулянтных лекарственных средств остается актуальной, особенно у пациентов с сопутствующей ХБП.

На сегодняшний день, несмотря на наличие рекомендательных документов и инструкций по применению ПОАК, четкого алгоритма их дозирования, необходимости изменения суточной дозы и других действий по обеспечению безопасности их применения при ХБП нет. Это относится и к применению аписабана, как одного из наиболее часто используемых при ФП неклапанной этиологии ПОАК.

Диссертационная работа Батюкиной С.В. посвящена изучению этих вопросов, так как в ней анализируются возможности прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной этиологии и хронической болезнью почек (ХБП), принимающих аписабан.

Таким образом, исследование Батюкиной С.В. направленное на разработку подхода к прогнозированию безопасности терапии аписабаном у пациентов с ФП неклапанной этиологии в сочетании с ХБП с учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных, в том числе маркеров повреждения почечной ткани, фармакогенетических, фармакокинетических и фармакометаболических биомаркеров является актуальным и имеющим значительные практические перспективы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выносимые автором на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, а выводы и практические рекомендации являются обоснованными. Выводы и практические

рекомендации, которые направлены на достижение поставленной цели исследования – разработать персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с ФП в сочетании с ХБП, подтверждаются результатами работы, полученными на достаточном фактическом материале. Результаты исследования были доложены автором в виде 6 устных докладов на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием. Полученные автором результаты внедрены в клиническую практику отделений ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» и ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» и используются в учебных программах кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Результаты исследования Батюкиной С.В. широко представлены в литературе. По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в изданиях из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в журналах, из них 2 статьи в журналах включенных в международную базу данных SCOPUS.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Комплексный подход к исследованию по изучению безопасности применения апиксабана у полиморбидных пациентов с различными стадиями ХБП с учетом клинических и лабораторных параметров, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Батюкиной С.В., выверенная статистическая обработка данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов, во многом что определяет научную новизну исследования. Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством больных, включенных в исследование (1 этап - 180 историй болезни, 2 этап исследования - 142 пациента).

Многие положения работы отличаются тем, что они получены в исследованиях, проведенных впервые.

Так впервые проведена оценка риска развития кровотечений у пациентов с ФП в сочетании с ХБП, в зависимости от уровня АД по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), и обнаружено, что у обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 наличие кровотечений, ассоциированных с применением апиксабана, было ассоциировано с повышенной вариабельностью САД в период бодрствования.

Впервые проведена оценка когнитивного и психического статуса у пациентов с ХБП и ФП с оценкой влияния имеющихся особенностей на риск кровотечений: пациенты с кровотечением имели более высокий уровень тревоги и более высокий когнитивный статус.

Впервые изучались ранние маркеры почечного повреждения, такие как нефрин, NGAL, KIM-1 в качестве возможных предикторов риска кровотечений, при этом уровень нефрина был ассоциирован с риском геморрагических осложнений.

Впервые проведено одномоментное фармакогенетическое фармакокинетическое тестирование по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и сравнительная оценка активности изоферментной группы *CYP3A* у пациентов с ХБП и ФП во взаимосвязи с риском кровотечений и концентрацией апиксабана.

Оценка содержания диссертации

Работа Батюкиной С.В. написана в классическом стиле, изложена на 186 страницах, иллюстрирована 7 рисунками и 82 таблицами. Состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 9 приложений (опросники и шкалы) и библиографического списка использованной литературы. В общем заключении отражены наиболее

важные теоретические и практические результаты диссертации. Список литературных источников насчитывает 323 источника, из которых 20 отечественных и 303 зарубежных. Материал в работе изложен лаконично, логично и последовательно.

Во введении и обзоре литературы автор убедительно обосновывает актуальность изучаемой темы, на основании которой сформированы цель и пять задач.

Обзор литературы представляет собой анализ проведённых исследований по теме диссертации. Этот анализ литературных источников показывает знание автором изучаемого материала и глубокое проникновение в суть проблемы. Автор творчески подошла к изучению материала ранее выполненных исследований, и, излагая общие положения, прежде всего данные аналитической оценки вопросов применения антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий, факторов риска кровотечений и биомаркеров прогнозирования риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, акцентировала свое внимание на нерешенных проблемах. Обзор написан хорошим литературным языком.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно и детально, описаны дизайн научной работы, характеристика обследованных пациентов, критерии включения, невключения и исключения, использованные методики. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Характеристика пациентов, обследованных на первом и втором этапе исследования (включая сравнение), представлена подробно с указанием всех исходно оцениваемых показателей.

Становится понятно, что работа отличается полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования, применением современных и корректных статистических методов с использованием соответствующего программного обеспечения, которые

позволили автору высказать изложенные в работе оценки, гипотезы, выводы и практические рекомендации.

Глава по результатам первого этапа исследования посвящена анализу историй болезни у пациентов 65 лет и старше с ФП и ХБП, находившихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы. Главными научными достоинствами результатов исследования, изложенными в этой главе, следует считать проведенный генетический анализ. Автор установил отсутствие влияния изучаемых полиморфизмов генов *CYP3A5*, *CYP3A4* на метаболическую активность изоферментной группы *CYP3A* и остаточную концентрацию апиксабана. Эти результаты несколько отличаются от известных данных о том, что цитохром P450 *CYP3A4* участвует в печеночном клиренсе ривароксабана и апиксабана, а индукторы или ингибиторы *CYP3A4* могут влиять на уровень ПОАК в плазме. При этом выявлено, что полиморфные варианты rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена *ABCB1* оказывали статистически значимое влияние на концентрацию апиксабана. Также обнаружено, что у обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений, метаболическая активность *CYP3A* была статистически значимо меньше ($p < 0,05$) по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений, что может быть использовано для прогнозирования геморрагических осложнений у данной категории пациентов.

Большой интерес с практической точки зрения представляет проведенный автором подробный анализ лекарственных назначений на предмет соответствия критериям STOP / START, и то, что в ходе исследования продемонстрирована, высокая встречаемость полипрагмазии среди изучаемых пациентов, а также высокая частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средства, при том, что рекомендованные препараты не назначались. Эти данные необходимо использовать при оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП и ХБП в условиях стационара.

Результаты второго этапа исследования представлены с следующей главе. Они представляют собой подробный анализ геморрагических осложнений, включающий ретроспективный и проспективный анализ пациентов с ФП и ХБП С3-4, принимающих аписабан. Такой многосторонний подход оказался решающим в определении характеристик пациентов с повышенным риском развития осложнений. Для прогнозирования развития геморрагических осложнений при лечении аписабаном у этих пациентов автор использовал огромную базу данных, включающую показатели индекса коморбидности Чарлсон, когнитивных функций, психического статуса и качества жизни, показателей СМАД, альбуминурии, уровня маркеров подоцитарного (нефрин) и тубулоинтерстициального повреждения (NGAL, KIM 1). Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что кровотечения на фоне терапии аписабаном у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3–4 стадий ассоциированы с наличием сопутствующего ожирения, более высоким уровнем тревоги, более высокой вариабельностью систолического артериального давления в период бодрствования, более высоким уровнем нефрина в моче и более низкой метаболической активностью СУРЗА.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций данного диссертационного исследования определяется возможностью применения предложенного автором набора клинических и лабораторных признаков для прогнозирования геморрагических осложнений, что при внедрении этого перечня позволит снизить частоту возникновения данного осложнения.

Однако хотелось бы отметить, что из рекомендательных документов и инструкций известно, что при ХБП С5 применение аписабана не рекомендуется, а при ХБП С4 рекомендуется применять аписабан с осторожностью в дозе 2,5 мг 2 раза в день, в то время как при ХБП С3 рекомендуется прием аписабана 5 мг 2 раза в день, а 2,5 мг 2 раза в день

назначается только при наличии ≥ 2 из критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг и креатинин сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 133 мкмоль/л), что учитывалось автором. Тем не менее для окончательных выводов о важности факторов, которые можно и нужно использовать для прогнозирования, не хватает о данных о сравнительной оценке доз 5 мг и 2,5 мг два раза в день при ХБП С3, а также о влиянии сопутствующей терапии, особенно, в условиях полипрогмазии, так как известно, что ряд препаратов, которые могли получать пациенты, в том числе некоторые антибиотики, могли повлиять на соотношение «польза-риск».

Главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации.

Завершающей главой диссертации является глава «Обсуждение», в которой автором представлены и обобщены основные результаты проведенных исследований, приводятся аргументы и сопоставления результатов исследования с работами зарубежных и отечественных авторов. Приведенная аргументация позволяет считать выводы и практические рекомендации выполненной научной работы обоснованными и закономерно вытекающими из изложенного материала.

Выводы сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертация заслуживает максимально высокой оценки, так как в ней на достаточно высоком научно-методическом уровне продемонстрирована возможность провести исключительно ценное для науки и практики завершённое исследование с решением поставленных задач в полном объеме. Обращает на себя внимание комплексный подход к проведению исследования. Заключение логично отражает основные результаты проведенных исследований и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований.

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются пожелания в отношении использования большего числа отечественных источников, а также желательности использования в комплексном анализе сравнения по дозировкам препарата. Данные пожелания абсолютно не влияют на высокую оценку работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования.

Заключение

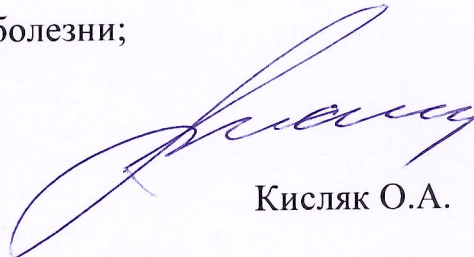
Таким образом, диссертационная работа Батюкиной Светланы Владимировны «Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – разработка персонализированного подхода к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Батюкиной Светланы Владимировны полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Батюкина Светлана Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских

наук по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки).

Оппонент

доктор медицинских наук (3.1.18. – Внутренние болезни; 3.1.20. – Кардиология), профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета

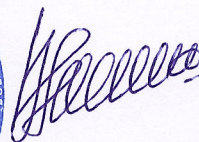


Кисляк О.А.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кисляк Оксаны Андреевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент



Демина О.М.

« 29 » августа 2023 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8(495) 434-03-29. E-mail: rsmu@rsmu.ru